

T S4/5/1

4/5/1

DIALOG(R)File 347:JAPIO

(c) 2005 JPO & JAPIO. All rts. reserv.

05596538 \*\*Image available\*\*

MANIPULATOR DEVICE

PUB. NO.: 09-211338 [JP 9211338 A]

PUBLISHED: August 15, 1997 (19970815)

INVENTOR(s): ABE KAZUMIKI

APPLICANT(s): OLYMPUS OPTICAL CO LTD [000037] (A Japanese Company or Corporation), JP (Japan)

APPL. NO.: 08-013808 [JP 9613808]

FILED: January 30, 1996 (19960130)

INTL CLASS: [6] G02B-021/32

JAPIO CLASS: 29.2 (PRECISION INSTRUMENTS -- Optical Equipment); 36.1 (LABOR SAVING DEVICES -- Industrial Robots)

JAPIO KEYWORD:R098 (ELECTRONIC MATERIALS -- Charge Transfer Elements, CCD & BBD)

#### ABSTRACT

PROBLEM TO BE SOLVED: To automatize the operation of a micromanipulator and to efficiently carry out an experiment or the like by generating an operation signal for the manipulator based on the coordinate position and the shape of a specimen and the moving content thereof under the visual field of a microscope.

SOLUTION: By a control part 12a, a microscope image from the optical microscope 10 is received and displayed at a display part 13. When an automatic mode is set, the coordinate position and the shape of the examinee 17 and the coordinate position of the center thereof are calculated and recognized by an automatic recognition part 12b by considering the magnification information of an objective lens directly inputted from the microscope 10. Based on an obtained result, the automatic operation signal with respect to the micromanipulator 16 is generated by the controller 12 and supplied to a manipulator controller 14. By the selection part 14a of the controller 14, the operation signal from one of an arithmetic part 12 and a manipulator operation part 15 is selected. Then, the manipulator 16 is actually controlled to be driven by a driving part 14 so as to execute the desired operation for the specimen 17.

?

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-211338

(43) 公開日 平成9年(1997)8月15日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

G 0 2 B 21/32

識別記号

庁内整理番号

F I

G 0 2 B 21/32

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平8-13808

(22) 出願日 平成8年(1996)1月30日

(71) 出願人 000000376

オリンパス光学工業株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号

(72) 発明者 阿部 千幹

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリ

ンパス光学工業株式会社内

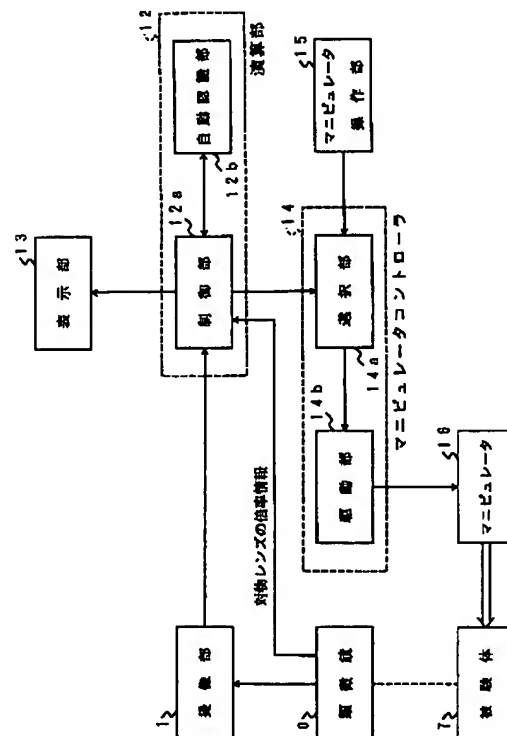
(74) 代理人 弁理士 鈴江 武彦

(54) 【発明の名称】 マニピュレータ装置

(57) 【要約】

【課題】 デジタル情報化した顕微鏡画像を有効に利用し、マイクロマニピュレータの操作を自動化して効率的に実験等を行なう。

【解決手段】 顕微鏡10の視野下で被験体17に対する微細操作を行なうマイクロマニピュレータ16を有したマニピュレータ装置において、顕微鏡10による被験体17を含む画像を撮影する撮像部11と、撮像部11で得た画像を任意分割数にてマトリクス状に分割し、各マトリクス区画のコントラスト強度の相違によって該視野下での被験体17の座標位置及び形状を演算する自動認識部12bと、この自動認識部12bで得た該視野下での被験体17の座標位置及び形状と入力指示された上記マイクロマニピュレータ16の移動内容とから上記マニピュレータ16に対する操作信号を生成する制御部12aと、この制御部12aで生成された操作信号に応じてマイクロマニピュレータ16を駆動するマニピュレータコントローラ14とを備える。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 顕微鏡の視野下で被験体に対する微細操作を行なうマイクロマンピュレータを有したマンピュレータ装置において、

上記顕微鏡による被験体を含む画像を撮影する撮像手段と、

上記被験体に対する上記マイクロマンピュレータの移動内容を入力する入力手段と、

上記撮像手段で得た画像を任意の分割数にてマトリクス状に分割し、各マトリクス区画のコントラスト強度の相違によって上記顕微鏡の視野下での上記被験体の座標位置及び形状を演算する演算手段と、

この演算手段で得た上記顕微鏡の視野下での上記被験体の座標位置及び形状と上記入力手段による移動内容とから上記マンピュレータに対する操作信号を生成する制御手段と、

この制御手段で生成された操作信号に応じて上記マイクロマンピュレータを駆動する駆動手段とを具備したことを特徴とするマンピュレータ装置。

【請求項2】 上記演算手段はさらに上記顕微鏡の視野下での上記被験体の中心座標位置をも算出し、

上記制御手段は入力手段で入力された移動内容と上記演算手段で得た上記被験体の中心座標位置に応じて上記マイクロマンピュレータに対する操作信号を生成することを特徴とする請求項1記載のマンピュレータ装置。

【請求項3】 上記顕微鏡は対物レンズの選択により拡大倍率を可変可能であり、

上記制御手段は上記顕微鏡の対物レンズの選択による拡大倍率の変更をも考慮して上記マンピュレータに対する操作信号を生成することを特徴とする請求項1記載のマンピュレータ装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、光学顕微鏡の周辺機器に係り、詳細には光学顕微鏡下で行なう細胞操作等に用いるマイクロマンピュレータを有したマンピュレータ装置に関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来より、光学顕微鏡とマイクロマンピュレータを用いることで、例えば人やマウスの卵細胞に精子をインジェクションし、あるいは神経細胞にガラス電極を密着させてチャンネルと呼ばれる部位から出るイオン電流信号を測定するなどの実験が広く行なわれていた。そして、この種の実験は近年ますます複雑且つ高度なものとなる傾向にある。

【0003】一方、近年の電子技術の高まりに伴ない、特開平2-31160号や特開平6-342121号に示されるように、顕微鏡の画像を撮像装置により得て、その画像に基づいて電動駆動によるマイクロマンピュレータの操作を指示するようなシステム構成を有するもの

が開発されている。

【0004】図6は特開平2-31160号に示されている概念構成を示すものであり、光学顕微鏡1に対してマイクロマンピュレータである駆動装置2と撮像手段3とを取付け、光学顕微鏡1とは離れた場所にある表示手段4で撮像手段3より得た顕微鏡画像を見ながら、操作信号供給手段5、6により駆動装置2を遠隔操作する構成となっている。この場合、操作信号供給手段5、6での各操作信号は指標情報供給手段7によって同時に上記表示手段4に表示され、現在の操作状況がわかるようになっている。

【0005】このような構成を採ることにより、例えば人体に有害な放射線下での実験等、特殊な環境下での実験を行なうことが可能となるものである。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら上述した従来の電動駆動によるマイクロマンピュレータの操作を指示するようなシステム構成では、表示手段4に表示された顕微鏡画像を見ながら操作信号供給手段5、6によりマイクロマンピュレータである駆動装置2を操作駆動しているという点で、直接光学顕微鏡1を見ながら駆動装置2を操作駆動する場合と本質的には同様の操作を行っており、撮像手段3によってデジタル情報とされた顕微鏡画像を基に電動のマイクロマンピュレータを操作するというメリットはなんら活かされていない。

【0007】本発明は上記のような実情に鑑みてなされたもので、その目的とするところは、デジタル情報化した顕微鏡画像を有効に利用し、マイクロマンピュレータの操作を自動化して効率的に実験等を行なうことが可能なマンピュレータ装置を提供することにある。

## 【0008】

【課題を解決するための手段】請求項1記載の発明は、顕微鏡の視野下で被験体に対する微細操作を行なうマイクロマンピュレータを有したマンピュレータ装置において、上記顕微鏡による被験体を含む画像を撮影する撮像手段と、上記被験体に対する上記マイクロマンピュレータの移動内容を入力する入力手段と、上記撮像手段で得た画像を任意の分割数にてマトリクス状に分割し、各マトリクス区画のコントラスト強度の相違によって上記顕微鏡の視野下での上記被験体の座標位置及び形状を演算する演算手段と、この演算手段で得た上記顕微鏡の視野下での上記被験体の座標位置及び形状と上記入力手段による移動内容とから上記マンピュレータに対する操作信号を生成する制御手段と、この制御手段で生成された操作信号に応じて上記マイクロマンピュレータを駆動する駆動手段とを具備したものである。

【0009】このような構成とした結果、顕微鏡視野下での被験体の座標位置及び形状を自動的に算出してマイクロマンピュレータを駆動することができるため、デジタル情報化した顕微鏡画像を有効に利用して効率的に実

験等を行なうことが可能となる。

【0010】請求項2記載の発明は、上記請求項1記載の発明において、上記演算手段はさらに上記顕微鏡の視野下での上記被験体の中心座標位置をも算出し、上記制御手段は入力手段で入力された移動内容と上記演算手段で得た上記被験体の中心座標位置に応じて上記マイクロマンニピュレータに対する操作信号を生成するものである。

【0011】このような構成とした結果、上記請求項1記載の発明の作用に加えて、顕微鏡視野下での被験体の外形だけではなくその中心位置までも正確に認識して実験を行なうことができるため、マイクロマンニピュレータによる被験体の操作をより正確に行なうことができ、実施可能な実験の選択範囲を広げることができる。

【0012】請求項3記載の発明は、上記請求項1記載の発明において、上記顕微鏡は対物レンズの選択により拡大倍率を可変可能であり、上記制御手段は上記顕微鏡の対物レンズの選択による拡大倍率の変更をも考慮して上記マンニピュレータに対する操作信号を生成するものである。

【0013】このような構成とした結果、上記請求項1記載の発明の作用に加えて、上記顕微鏡に複数の対物レンズがある場合であっても、その時点で選択している対物レンズの倍率に応じて常に正確なマイクロマンニピュレータに対する操作信号を生成することができる。

【0014】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の一形態に係るマンニピュレータ装置を図面を参照して説明する。

【0015】図1は装置全体のシステム構成を示すもので、10は被験体17を載置した光学顕微鏡であり、被験体17の下部に図示しない対物レンズを有するもので、この対物レンズを含む光学顕微鏡10で被験体17の画像を光学的にリレーしてCCDを含む撮像部11に投影することにより、被験体17の顕微鏡画像が光学顕微鏡10にセットされた撮像部11により撮像されるようになっている。

【0016】この撮像部11により撮像された顕微鏡画像は、デジタル値の画像情報とされた後に例えばパーソナルコンピュータでなる演算部12に供給され、この演算部12からCRTモニタディスプレイ等でなる表示部13で表示される。

【0017】また演算部12は、後述する演算処理内容により顕微鏡画像の視野下における被験体17の座標位置と形状、さらには中心の座標位置を認識し、認識した結果とキーボード等で入力した被験体17に対する後述するマイクロマンニピュレータ16への移動指示等から、該マイクロマンニピュレータ16に対する操作信号を生成して、GP-IFあるいはRS-232C等のインタフェースを介してマンニピュレータコントローラ14へ供給する。

【0018】このマンニピュレータコントローラ14にはまた、手動によるマンニピュレータ操作部15からの操作信号、あるいは手動のキーボード操作による演算部12からの座標位置入力の操作信号が入力されるもので、マンニピュレータコントローラ14では演算部12、マンニピュレータ操作部15のいずれかからの操作信号を選択してマイクロマンニピュレータ16を駆動制御することにより、マイクロマンニピュレータ16が光学顕微鏡10にセットされている被験体17に対して所望の操作を行なうものである。

【0019】続く図2は上記図1のシステム構成に対応した回路構成を示すものである。同図で、光学顕微鏡10における顕微鏡画像を撮像した撮像部11によるデジタル値の画像情報が演算部12に送られる。

【0020】この演算部12は、制御部12aと自動認識部12bとを有するもので、自動認識部12bにはマイクロマンニピュレータ16の操作を自動化する自動モードを動作させるための切換えスイッチを設ける。

【0021】しかるに、制御部12aが光学顕微鏡10からの顕微鏡画像を受け、表示部13に直接出力して表示させる一方、上記切換えスイッチにより自動モードが設定されている際には、自動認識部12bにより上記光学顕微鏡10から直接入力される対物レンズの倍率情報をも考慮して顕微鏡画像の視野下における被験体17の座標位置と形状、さらには被験体17の中心の座標位置を算出、認識し、この自動認識部12bで得られた結果によりマイクロマンニピュレータ16に対する自動的な操作信号を制御部12aが生成してマンニピュレータコントローラ14へ供給する。

【0022】このマンニピュレータコントローラ14は、選択部14aと駆動部14bとを有し、選択部14aが上記演算部12、マンニピュレータ操作部15のいずれかからの自動/手動による操作信号を選択して駆動部14bへ送出する。

【0023】駆動部14bでは、この選択部14aからの操作信号に対応して実際にマイクロマンニピュレータ16を駆動制御し、光学顕微鏡10にセットされている被験体17に対する所望の操作を行なわせる。

【0024】次に上記実施の形態の動作について図面を参照して説明する。

【0025】図3は撮像部11により得られた光学顕微鏡10の視野下における被験体17の画像を簡略化して例示するもので、ここでは便宜上、説明を簡易なものとするために該画像を正方形とし、被験体17の形状を円形とする。撮像部11の撮像したこの画像が、例えば図示する如く縦(y方向)20ドット×横(x方向)20ドット、計400ドットのマトリクス区画に分割されて得られた場合、被験体17に該当するドットは図中にハッチングで示す部分となる。

【0026】図4はこのような画像を受けた演算部12

の自動認識部12bによる認識処理の内容を示すものであり、その当初には、まずマトリクス区画 $C_{ij}$  ( $i=1\sim 20$ ,  $j=1\sim 20$ で $C_{ij}$ はドット座標 $(x_i, y_j)$ を表わすものとする)を分割した後(ステップS01)、各マトリクス区画 $C_{ij}$ におけるコントラスト平均をそれぞれ計算する(ステップS02)。

【0027】この場合、被験体17がまったく存在していないマトリクス区画では、以下なる検境法によってもフラットな値のコントラストを有する一方、被験体17が存在しているマトリクス区画では高低いずれかのコントラスト値となっている。

【0028】その後、全マトリクス区画のコントラスト値の平均値「 $A_v(\sum \sum C_{ij})$ 」を計算する(ステップS03)。被験体17が存在しているマトリクス区画のコントラスト値の高低が平均化されるため、結果的に上記平均値「 $A_v(\sum \sum C_{ij})$ 」は被験体17が存在していないマトリクス区画のコントラスト値に近い値となる。

【0029】次に、計算で得た上記コントラストの平均値「 $A_v(\sum \sum C_{ij})$ 」を各マトリクス区画 $C_{ij}$ のコントラスト値とを比較し、判定条件

$C_{ij} > k_1 \cdot A_v(\sum \sum C_{ij})$  (但し $k_1 > 1$ )、又は

$C_{ij} < k_2 \cdot A_v(\sum \sum C_{ij})$  (但し $k_2 < 1$ )、

のいずれかを満たすか否かにより、当該マトリクス区画 $C_{ij}$ における被験体17の有無を判定する(ステップS04)。上記条件中の定数 $k_1$ 、 $k_2$ はいずれも実験あるいはシミュレーション計算によって求める。

【0030】上記条件を満たすマトリクス区画を被験体17が存在する区画、満たさないマトリクス区画を被験体17が存在しない区画として認識する(ステップS05, S11)。

【0031】その後、演算式

$\text{Max } i = \text{Max } (C_{ij})$

$\text{Min } i = \text{Min } (C_{ij})$

$\text{Max } j = \text{Max } (C_{ij})$

$\text{Min } j = \text{Min } (C_{ij})$

に従って横方向の $x$ 座標と $y$ 座標とでそれぞれ被験体17が存在するマトリクス区画の最大値、最小値を求める(ステップS06)。

【0032】その上で、演算式

$I = \text{Int} \{ (\text{Max } i + \text{Min } i) / 2 \}$

$J = \text{Int} \{ (\text{Max } j + \text{Min } j) / 2 \}$

(但し、 $\text{Int} \{ X \}$ は数値 $X$ を四捨五入して整数化する丸め演算。)を求め(ステップS07)、

$(C_{\text{max } i}, J)$   $(C_{\text{min } i}, J)$

$(CI, \text{max } j)$   $(CI, \text{min } j)$

の4つのマトリクス区画を被験体17の外周区画と定義する(ステップS08)。

【0033】次に、楕円を定義する方程式

$((x-x_0)^2/a^2) + ((y-y_0)^2/b^2) = 1$   
(但し、座標 $(x_0, y_0)$ は楕円の中心座標。)の式中の $x, y$ に上述した4点を代入することで座標 $(x_0, y_0)$ と係数 $a, b$ を算出する(ステップS09, S10)。

【0034】ちなみに、上記図2においては $(x_6, y_{10})$   $(x_{16}, y_{10})$   $(x_{10}, y_6)$   $(x_{10}, y_{16})$ の4区画が外周区画として選択され、上述の演算式により

$x_0 = 11,$

$y_0 = 11,$

$a^2 = b^2 = 50$

となる。すなわち上記図2では、被験体17が $(x_{11}, y_{11})$ を中心とする円状であると認識されたことになる。

【0035】なお、上記図2では、画像の分割数を $x, y$ 方向それぞれ20とし、被験体17が円形状であるものとして説明したが、これらは便宜上利用いただけのものであり、より多くの分割数で楕円形、その他の形状による被験体17の存在を認識することも可能である。

【0036】この場合、分割数を増加したほうが被験体17の形状認識に関する精度を上げることができる反面、演算に要する時間も増大することとなるので、最初はある分割数を少なく設定した状態で被験体17の存在する座標位置、形状を大まかに認識した後、必要な区画だけを切出して多数の区画に再度分割し、被験体17の存在する座標位置及び形状を詳細に演算することで、演算に要する時間を短縮しながら高精度の認識を行なうことが可能となる。

【0037】次いで、こうして自動認識部12bで得た顕微鏡画像の視野下における被験体17の座標位置と形状、中心の座標位置を用い、パーソナルコンピュータである演算部12のキーボード等で被験体17の中心位置へのマイクロマニピュレータ16の移動を指示することで、制御部12aが光学顕微鏡10からの対物レンズの倍率情報も考慮した上でマニピュレータコントローラ14の選択部14aに対してマイクロマニピュレータ16の操作信号を作成して送出する場合について説明する。

【0038】図5はマイクロマニピュレータ16の先端に操作針16aを設け、この操作針により被験体17である細胞の中心座標 $S(x_0, y_0)$ に刺入する場合の顕微鏡画像の視野を例示するものである。この場合、まず予め視野中心位置 $O$ (すなわち光軸)に操作針16aの先端が位置するようにマニピュレータ操作部15で手動操作して移動させておく。

【0039】このマイクロマニピュレータによる操作信号がマニピュレータコントローラ14の選択部14aにより選択され、駆動部14bによりマイクロマニピュレータ16が駆動制御されて上記図5に示した状態となった時点で、演算部12の自動認識部12bは被験体17

を含む撮像部11からの画像を取込んで上述した演算知りによる被験体17の中心座標 $S(x_0, y_0)$ を求める。図5では、被験体17のS点が中心座標に相当するものとする。なお、この中心座標を画像上に加えて表示部13に表示させるものとしてもよい。

【0040】被験体17の中心座標 $S$ を認識した後、制御部12a内で操作信号が生成されてマイクロメータコントローラ14の選択部14aを介して駆動部14bに送られ、マイクロメータ16が制御される。

【0041】この場合、マイクロメータの操作針16aは最初に光軸位置 $O$ に置かれているので、上記 $S$ 点の座標を $(x_s, y_s)$ と認識し、その差分がマイクロメータ16に対する移動量として操作信号が生成され、マイクロメータ16の操作針16aの選択はその操作信号により被験体17の中心位置である $S$ 点まで自動的に移動制御されるものである。

【0042】なお、光学顕微鏡10から演算部12の制御部12aに対して対物レンズの倍率情報を送出することにより、そのときに使用している対物レンズの倍率に応じて異なる係数を乗じた移動量の操作信号をマイクロメータ16に対して送出させることができる。すなわち、光学顕微鏡10の対物レンズが固定の場合には、マイクロメータ16の移動量は初期の係数設定のままでよいが、対物レンズが複数あってこれを切換変更した場合には、その都度、倍率情報が制御部12aに送出されることにより、その変更に対応した係数が算出された移動量に乘じられるものである。このように、光学顕微鏡10からの対物レンズの倍率情報をも考慮してマイクロメータ16に対する操作信号を生成するため、光学顕微鏡10の対物レンズの倍率が変わった場合でも常に自動的に最適な移動量に基づいた操作信号をマイクロメータ16に送出することができる。

【0043】また、被験体17の中心座標位置に対してマイクロメータ16の操作針16aを正確に移動させることができるため、例えば被験体17としての卵細胞に精子をインジェクションさせるような実験等で特に好適となる。

【0044】その他、パッチクランプを行なう場合には、上述の手段により認識された被験体17としての細

胞の外周に電極としての操作針16aを接触させ、その電流値を検出させることも可能である。

【0045】

【発明の効果】以上に述べた如く本発明によれば、デジタル情報化した顕微鏡画像を有効に利用し、マイクロメータの操作を少なくとも部分的に自動化して効率的に実験等を行なうことが可能なマイクロメータ装置を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施の一形態に係るシステム構成を示す図。

【図2】同実施の形態に係る回路構成を示すブロック図。

【図3】同実施の形態に係る動作を説明するための図。

【図4】同実施の形態に係る動作を説明するためのフローチャート。

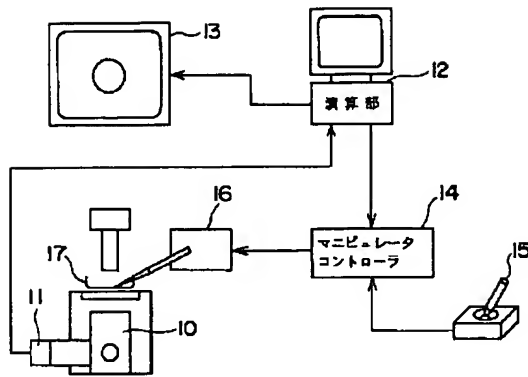
【図5】同実施の形態に係る動作を説明するための図。

【図6】従来の電動マイクロメータを用いたマイクロメータ装置のシステム構成を示すブロック図。

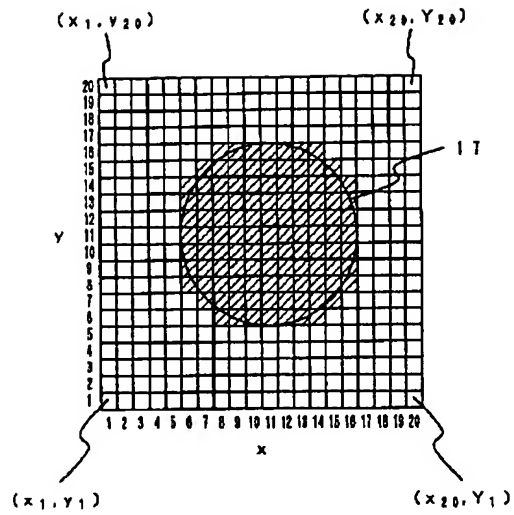
【符号の説明】

- 1…光学顕微鏡
- 2…駆動装置
- 3…撮像手段
- 4…表示手段
- 5, 6…操作信号供給手段
- 7…指標情報供給手段
- 10…光学顕微鏡
- 11…撮像部
- 12…演算部
- 12a…制御部
- 12b…自動認識部
- 13…表示部
- 14…マイクロメータコントローラ
- 14a…選択部
- 14b…駆動部
- 15…マイクロメータ操作部
- 16…マイクロメータ
- 16a…操作針
- 17…被験体

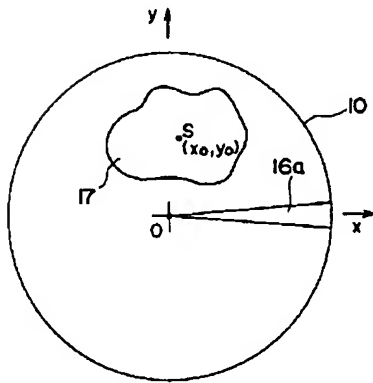
【図1】



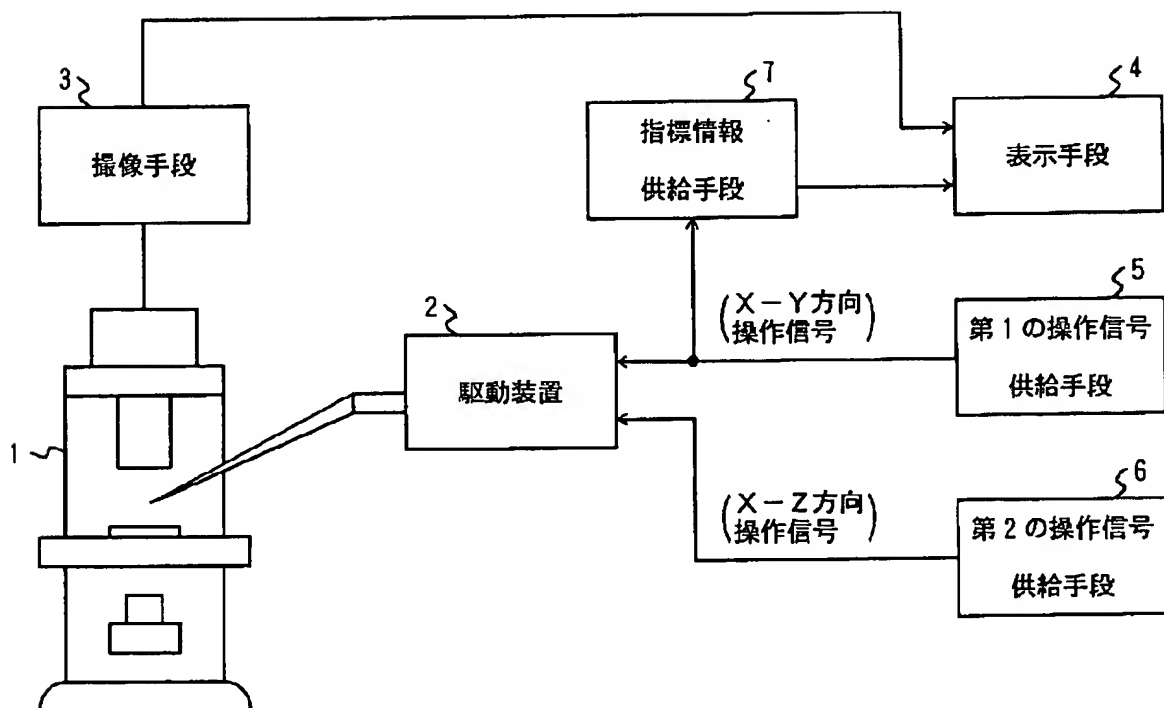
【図3】



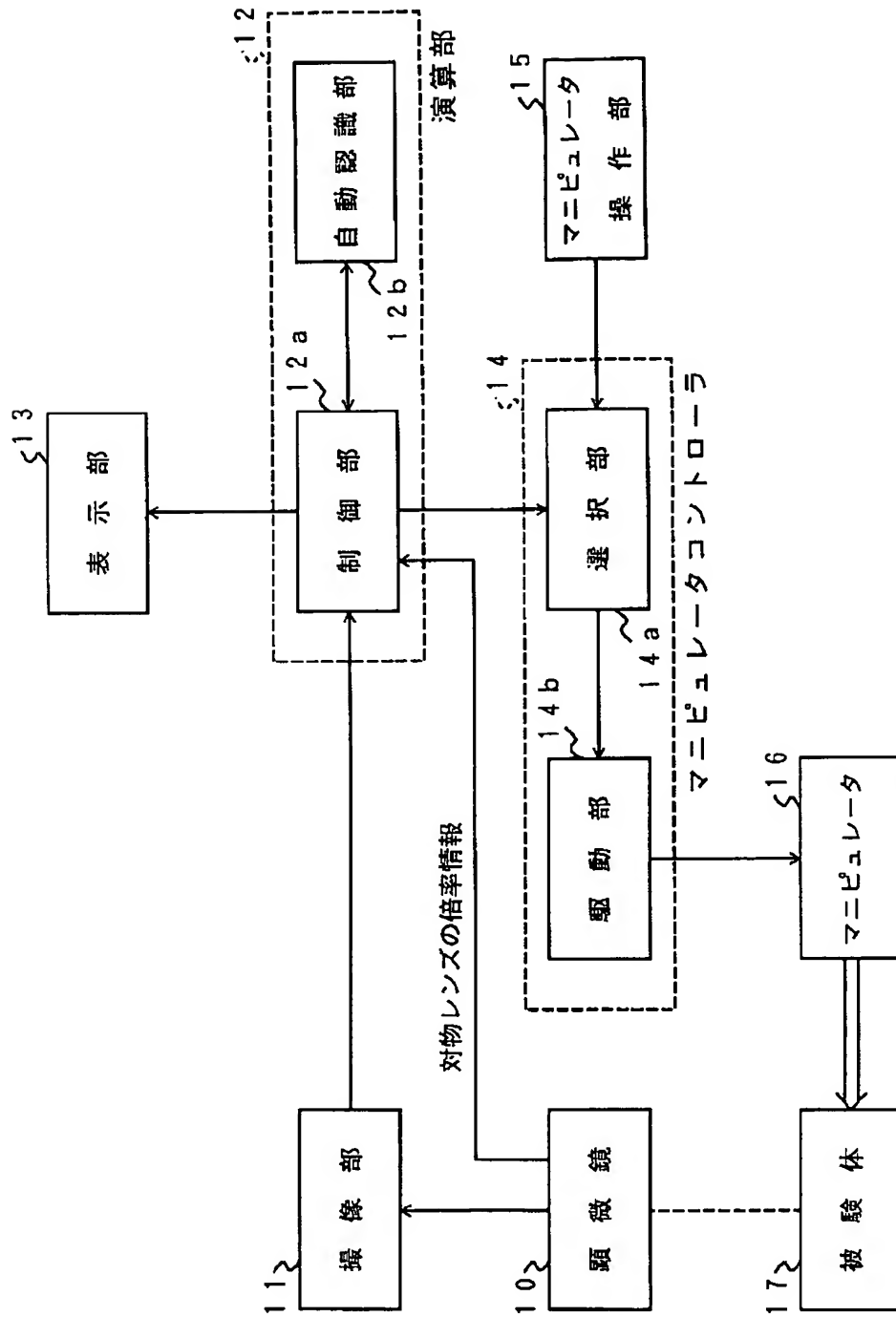
【図5】



【図6】



【図2】





【図4】

